

Talidomida: de sus oscuros antecedentes, a las promesas futuras

Thalidomide: From darkness to brightness

*Alexandra Mancheno Valencia, *Adriana Rosas Manzano, *Karen Sánchez Armendáriz, *Patricia Ochoa Sánchez, *Priscilla Zepeda López, *Jisel Arrazola Guerrero, *Tamar Hajar Serviansky, **Antonio Isunza Rivera, ***Alma Angélica Rodríguez Carreón, ***Roberto Arenas.

* Residentes de segundo año de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA

** Médico adscrito de la División de Neurofisiología, Hospital General Manuel Gea González, SSA

*** Médico adscrito de la División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA

RESUMEN

Después de la tragedia causada por los efectos teratogénicos de la talidomida, a finales de la década de 1950 e inicios de 1960, este medicamento ha resurgido de manera relevante para el tratamiento de múltiples enfermedades. A pesar de que hoy solo está aprobado por la FDA para eritema nudoso leproso y mieloma múltiple, se usa extensamente en otras patologías.

Gracias a sus mecanismos de acción y a sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, y anti angiogénicos, se propone como un fármaco de gran utilidad en el campo de la dermatología. Los efectos terapéuticos, hasta el momento, son promisorios en la mayoría de los casos. Los mejores resultados se han descrito en el prurigo actínico, el eritema nudoso leproso, la estomatitis aftosa, la enfermedad de Behçet, el lupus eritematoso, y el prurigo nodular. No obstante, su seguridad sigue generando controversia en la literatura actual.

PALABRAS CLAVE: talidomida, dermatología, efectos adversos.

ABSTRACT

After the well known thalidomide tragedy that caused severe birth defects in the late fifties and early sixties, this drug has been successfully reborn. Currently, physicians recognize its usefulness for treating several diseases, despite the fact that the Food and Drug Administration (FDA) has only approved its use for erythema nodosum leprosum and multiple myeloma.

Thalidomide has several mechanisms of action, and among them, its anti-inflammatory, immunomodulator and anti-angiogenic effects have been extremely useful in dermatology. Therapeutic results have been promising in most of the cases. The best results have been reported in actinic prurigo, erythema nodosum leprosum, aftous stomatitis, Behçet's disease, erythematous lupus, and nodular prurigo. Nonetheless, its safety is still a source of great concern and controversy in the medical literature.

KEYWORDS: Thalidomide, dermatology, adverse effects.

Introducción

Escribir acerca de la talidomida nos lleva obligadamente a remontarnos a acontecimientos relevantes no solo en la historia de la medicina, sino en la historia de la humanidad, debido a la tragedia causada por sus efectos teratogénicos en los decenios de 1950 a 1960.¹ La Segunda Guerra Mundial fue el escenario de una catástrofe de valores humanos: matanzas en masa en poblaciones vulnerables, muchas de ellas con el pretexto de realizar

“investigaciones clínicas” en pacientes de características heterogéneas y utilizando sustancias de la más diversa índole y sin ningún sentido ético.

Después de su prohibición por años, este medicamento ha resurgido para el tratamiento de múltiples enfermedades, pero solo aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para eritema nudoso leproso y mieloma múltiple.^{2,3} Se han encontrado excelentes resultados para

CORRESPONDENCIA

Alexandra Mancheno Valencia ■ aleja_mv@yahoo.com

Departamento de Dermatología del Hospital General Manuel Gea González, SSA. Calzada de Tlalpan 4800, CP. 14080, México, DF. Teléfonos: 4000-3000, 5512982948.

prúrigo actínico,⁴ eritema nudoso leproso, estomatitis aftosa, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso discoide, y prúrigo nodular.⁵

El descubrimiento de la molécula se dio a conocer en 1954,⁶ tras haber sido desarrollada como un antídoto contra toxinas nerviosas, y posiblemente fue probada en prisioneros de los campos de concentración.² Pese a que la industria farmacéutica rechazó cualquier relación con el régimen de Hitler, algunos de los investigadores involucrados estaban relacionados con el nazismo. Entre los más reconocidos se encuentran Otto Ambros (científico nazi que se unió a Grüenthal en la posguerra), Heinrich Mückter (investigador nazi, partícipe de estudios sobre el tratamiento de la tifoidea en campos de concentración), y Wilhelm Kunz, a quien se le atribuye la creación de la molécula.¹

La talidomida fue comercializada desde 1957⁷ bajo el nombre de Contergan. Fue distribuida por la farmacéutica alemana, Chemie Grüenthal, como un sedante hipnótico seguro, con gran éxito para reducir la náusea, la ansiedad, el insomnio, y los vómitos matutinos durante el primer trimestre del embarazo.⁸ Luego de su amplia distribución, los efectos deletéreos no se hicieron esperar. En una época en la que no existían lineamientos estrictos para realizar investigación ni pruebas rigurosas a las que debían ser sometidos los nuevos medicamentos antes de ser comercializados, la talidomida fue aceptada rápidamente por la comunidad médica mundial sin sospechar los graves efectos adversos que acarrearía.

Se calcula que su amplia distribución afectó a aproximadamente 10 000 niños en 46 países del mundo, quienes nacieron con malformaciones severas, y con una mortalidad aproximada de 15%.⁹ Los primeros en reportar los efectos teratogénicos fueron el ginecólogo australiano William McBride¹⁰ y el pediatra alemán Widunkind Lenz, aunque se había sospechado su asociación con defectos esqueléticos desde 1958.¹¹

Diez días después de la denuncia realizada por Lenz, en noviembre de 1961, la compañía retiró el fármaco del mercado alemán, luego de Inglaterra, Canadá y, en enero de 1963, de España.¹

La “epidemia” de focomelia ha sido calificada como uno de los mayores desastres médicos de la historia, y fue el parteaguas con respecto a la regulación de medicamentos y su uso durante el embarazo. A partir de esta trágica experiencia se implantaron los primeros sistemas de registro de defectos congénitos, se conformaron comités

de vigilancia para registrar los eventos relacionados con defectos del nacimiento,¹² aumentaron las exigencias para registrar patentes de fármacos, y para realizar protocolos de investigación en humanos.¹³

Gracias a la adecuada intervención de la FDA, los Estados Unidos se liberaron de vivir el drama de la talidomida, puesto que Frances Kelsey negó la aprobación de este medicamento por la FDA,² argumentando la necesidad de mayores pruebas sobre la seguridad del mismo.¹⁴

En 1965, la talidomida volvió a generar interés en el ámbito de la terapéutica médica, debido a la observación de Sheskin sobre los efectos benéficos de la talidomida en pacientes con reacción leprosa tipo II.^{15,16} En años posteriores se reportó la eficacia de la talidomida en el prúrigo actínico,^{17,18} la erupción polimorfa lumínica,¹⁹ el lupus eritematoso discoide,²⁰ y la dermatitis atópica eritrodérmica.²¹ Actualmente, se ha planteado el resurgimiento de la talidomida en varias enfermedades dermatológicas por sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiangiogénicos, pese a que hasta el momento solo se ha aprobado su uso para eritema nudoso leproso y mieloma múltiple.^{3,22}

Estructura química

La talidomida se deriva del ácido glutámico (figura 1). Está conformada por un anillo de levo-phthalimida y un anillo de dextro-glutarimida. Se piensa que el anillo de dextro-glutarimida tiene una estructura similar a otros fármacos hipnóticos, por lo que se cree que esta porción es la que se encarga de sus efectos sedantes.^{3,23,24} Pese a que previamente se consideraba que el anillo de levo-phthalimida era el responsable de los efectos teratogénicos, al mediar la inhibición del proceso de formación de nuevos

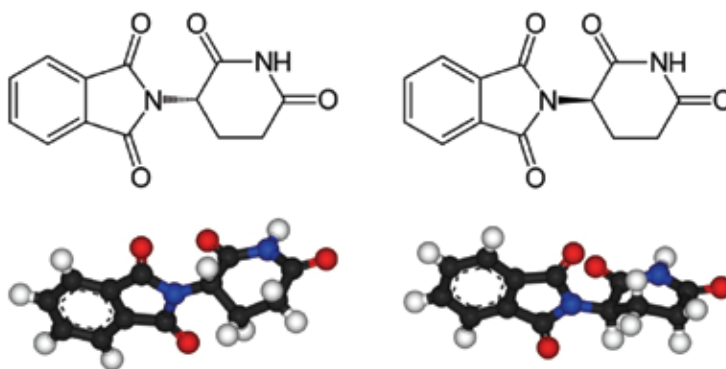


Figura 1. Estructura de la talidomida con sus dos isómeros: (2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl) isoindolino-1,3-diona). lzq. (S)-talidomida. Der. (R)-talidomida.

vasos,^{25,26,27} hoy se postula que probablemente la teratogenicidad dependa de una proteína de unión a la talidomida denominada cereblon (CRBN), que es un elemento importante para el crecimiento y la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 8 (Fgf8).²⁸

Farmacocinética

La talidomida se absorbe por vía gastrointestinal, sin que los alimentos afecten significativamente su absorción. Tras una dosis de 200 mg, el pico plasmático se alcanza en 4.39 ± 1.27 horas. Una comida con alto contenido de grasas puede retrasar, por varias horas, el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima.³ El volumen de distribución de esta dosis de talidomida es de 120.69 ± 45.36 L, con eliminación en 8.7 ± 4.11 horas, siendo por vía urinaria tan solo 0.6% ± 0.22%.²⁹ El metabolismo de la talidomida en plasma ocurre a través de hidrólisis no enzimática³⁰ y, en hígado, mediante la familia del citocromo P450.³¹

Debido a que se ha encontrado en semen, se recomienda que los hombres que la consumen utilicen métodos de anticoncepción efectiva al mantener relaciones sexuales con mujeres en edad fértil.³² Dado que no es clara su eliminación a través de la leche materna, y ante los potenciales efectos adversos en los lactantes, se recomienda evitar la lactancia en mujeres que se encuentren recibiendo el fármaco.³³

Farmacodinámica

Este fármaco tiene efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, y antiangiogénicos,^{3,23,24,34} ya que inhibe al interferón gamma (INF- γ)³⁶ y acelera la degradación del ARN mensajero del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), disminuyendo selectivamente su producción.³⁵ Inhibe, también, la quimiotaxis de linfocitos y neutrófilos, así como la fagocitosis de neutrófilos y macrófagos.^{3,23,24,30,34} Adicionalmente reduce la relación de células T colaboradoras (CD4) y supresoras (CD8), y estimula a las interleucinas 4 y 5,³⁶ por lo que favorece la respuesta tipo Th2.^{3,22,23,24,34} Otros mecanismos de acción propuestos son: la prevención del daño al ADN por radicales libres de oxígeno, y el aumento de los efectos citotóxicos mediados por células.^{23,37}

Usos médicos

En 1998, la FDA aprobó el uso de la talidomida para eritema nudoso leproso y, en 2006, para mieloma múltiple.^{3,22} Sin embargo, su uso es extenso en otras enfermedades dermatológicas, como se observa en el cuadro, en la siguiente página.

Usos en dermatología

En la mayoría de los casos, la talidomida es la segunda línea de tratamiento. No obstante, se han obtenido resultados promisorios en varios escenarios clínicos en el campo de la dermatología.

El resurgir de la talidomida ocurrió tras la administración exitosa en pacientes con eritema nudoso leproso,¹⁶ a una dosificación oral diaria de 100 a 400 mg, con reducciones de 100 mg cada 2 semanas hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 50 o 100 mg diarios.³⁹ Al suspender el medicamento, las recaídas son frecuentes, por lo que los pacientes requieren una terapia continua.⁴⁰

En estomatitis aftosa de difícil control, severa y recalcitrante, la mejoría se obtiene con dosis de entre 100 mg y 400 mg/día.^{80,81}

En enfermedad de Behçet se ha observado mejoría en las úlceras orogenitales con dosis de 25 mg a 300 mg/día. Sin embargo, recurren al suspender el tratamiento,^{82,83} al igual que con la estomatitis aftosa.

Pese a haber mostrado efectividad en varios tipos de lupus eritematoso (50 mg y 200 mg/día), la talidomida aún se considera un tratamiento de segunda línea, especialmente para casos refractarios a otros tratamientos.⁸⁴ En el caso del prurigo nodular, con dosis de 50 mg a 300 mg/día, por tiempos no menores a un año, se ha obtenido mejoría por arriba de 50%.^{5,85}

Un estudio comparativo, entre talidomida y factor de transferencia como tratamiento de dermatitis atópica severa, concluyó mejoría clínica estadísticamente significativa con el uso de ambas modalidades terapéuticas, aunque se requiere mayor evidencia que confirme esos resultados.⁵³

El uso de la talidomida para prurigo actínico se describió en 1973¹⁷ y actualmente se reconocen de manera inequívoca sus efectos benéficos en esta fotodermatosis.^{4,19} (fotografías 1 y 2) Con una dosis inicial de 50 mg a 200 mg/día, y otra de 25 mg a 100 mg/semana de mantenimiento.⁵



Fotografía 1. a) Paciente con prurigo actínico; b) tras 7 meses de tratamiento con talidomida.

Cuadro 1. Usos terapéuticos de la talidomida.

USOS APROBADOS	DOSIS (ORAL)	COMENTARIO
Eritema nudoso leproso ^{15,16,38,39,40}	Inicial: 100-300 mg/día Ajustes de la dosis inicial: Ptes <50 kg – iniciar a la dosis mínima del rango terapéutico Reacción cutánea severa o pacientes que previamente requirieron una dosis alta – 400 mg/día pueden ser dosis divididas. Duración/mantenimiento: Se mantiene dosis hasta que disminuye la reacción cutánea (usualmente al menos 2 semanas), luego se disminuyen 50 mg cada 2 – 4 semanas.	Tomado en la noche, con agua (al menos una hora luego de la comida) Nota: Los pacientes que presenten exacerbaciones durante la disminución de la dosis o que requieran mantenimiento prolongado deberían tener la dosis mínima necesaria para controlar la reacción. Se debería intentar disminuir la dosis cada 3 – 6 meses.
Mieloma múltiple ^{23,41,42,43}	200 mg/día	Con dexametasona 40 mg diariamente en los días 1 – 4, 9 – 12 y 17 – 20 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
USOS NO APROBADOS		
Síndrome de Behcet ^{44,45}	100 – 400 mg/día	
Enfermedad de injerto contra huésped ^{46,47,48}	100 – 1600 mg/día Dosis inicial: 200 mg 4 veces al día, uso hasta por 700 días	
Estomatitis aftosa asociada a VIH ⁵	200 mg 2 veces al día por 5 días, luego 200 mg/día hasta por 8 semanas	
Síndrome de desgaste asociada a VIH ⁴⁹	400 mg/día	
Diarrea asociada a VIH ⁵⁰	100 mg/día	
Lupus eritematoso discoide ^{20,51,52}	100 – 400 mg/día	Dosis de mantenimiento: 25 – 50 mg/día
Dermatitis atópica severa ⁵³	200 mg/día	Por 6 meses. Estudio comparado con Factor de transferencia por vía oral
Lupus profundo ⁵⁴	100 – 200 mg/día (adultos) 50 – 100 mg/día (niños)	Por varios meses hasta la remisión de los síntomas. Tratamiento de mantenimiento con 50% de la dosis
Prurigo actínico ^{17,18,19,55}	50 – 300 mg/día	Dosis de mantenimiento entre 50 – 100 mg /semana
Prurigo nodular ^{16,56}	50 – 300 mg/día	Promedio de tratamiento de 12 meses
Infiltración linfocítica de Jessner Kanof ^{57,58}	100 mg/día	Dosis de mantenimiento 25 - 50 mg/día
Prurito urémico ⁵⁹	100 mg/día	Períodos cortos (una semana)
Liquen plano / liquen planopilaris ^{60,61}	25 – 300 mg/día	Entre 3 y 36 meses
Eritema multiforme ⁶²	100 – 200 mg/día	
Sarcoidosis cutánea ^{63,64,65,66,67}	1.84 mg/kg o 50 – 400 mg/día	Por 2 a 8 meses
Pioderma gangrenoso ^{45,68,69,70,71}	100 – 400 mg/día	Por 5 días a 6 meses
Escleromixedema ^{72,73,74,75}	100 – 200 mg/día	
Necrobiosis lipoidica ⁷⁶	100 – 200 mg/día	Mantenimiento: 50 mg 2 veces por semana
Histiocitosis de células de Langerhans ^{77,78,79}	50 – 200 mg/día	Mantenimiento: 25 mg 2 veces por semana



Fotografía 2. a) Paciente con prurigo actínico; b) tras 7 meses de tratamiento con talidomida.

Efectos adversos

La talidomida muestra mínima toxicidad aguda. Su dosis letal no se ha podido determinar,⁸⁶ ya que se ha reportado la ingesta accidental o por intento suicida de hasta 14 g sin haber provocado muerte o secuelas permanentes.²⁶ De ahí que se haya considerado que una sobredosis con desenlace fatal es virtualmente imposible.³

Entre las reacciones indeseables más frecuentes se encuentran: la sedación, somnolencia, discinesia, náusea, cefalea, edema periférico, erupción papulovesicular, hipotensión, neutropenia, aumento de peso, y prurito, los cuales suelen ser leves y transitorios.⁸¹ También se han reportado casos de amenorrea,⁸⁷ disfunción eréctil,⁸⁸ eritrodermia,⁸⁹ púrpura trombocitopénica,⁸⁶ necrólisis epidérmica tóxica,⁹⁰ y exacerbación de psoriasis.⁹¹

Indudablemente, el efecto adverso más temido sigue siendo la teratogenicidad. Entre las alteraciones del desarrollo que puede causar se encuentran: focomelia/amelia, ausencia o hipoplasia ósea, anotia, ausencia de conducto auditivo externo, anoftalmos, microftalmos, cardiopatía congénita, estenosis duodenal, fistulas esofágicas, anomalías genito-urinarias y del tubo neural, y hemangiomas de la línea media.⁹² La mortalidad perinatal puede ser de hasta 40%.⁸⁵

Existe evidencia de que la talidomida causa neuropatía periférica por daño axonal, y la incidencia reportada es de

21% a 50% en algunas series.⁹³ Bastuji-Garin y colaboradores reportaron una prevalencia de neuropatía de 25.2%, en una muestra de 34 pacientes dermatológicos seguidos por 2 años, la mayoría en el primer año de tratamiento.⁹⁴ Pero estudios más recientes reportan neuropatía por talidomida en tan solo 4% de los casos.²⁷ Actualmente, se considera segura una dosis menor a 25 mg/día,⁹⁴ mas no se ha demostrado de manera inequívoca.

La mayoría de los reportes de neuropatía corresponden a poblaciones oncológicas que usan dosis altas de talidomida. Tal es el caso de Offidani y colaboradores,⁴² quienes reportaron neuropatía periférica (definida solo mediante criterios clínicos) en 39% de una muestra de 59 pacientes tratados con talidomida y melfalán oral. Tosi y colaboradores⁴¹ describieron la presencia de neuropatía, detectada mediante alteraciones de la velocidad de neuroconducción, en 75% de un grupo de 40 pacientes tratados con talidomida y dexametasona por más de un año. Por su parte, Mileschkin y colaboradores⁹⁵ reportaron neuropatía (evaluada mediante velocidad de conducción nerviosa) en 41% de 75 pacientes tratados con dosis variables de talidomida, con y sin interferón.

La neuropatía por talidomida se manifiesta con parestesia distal simétrica de extremidades pélvicas y posteriormente torácicas, acompañada de un déficit sensitivo predominantemente en miembros pélvicos.⁹⁶ La fuerza muscular suele estar conservada, los reflejos osteotendinosos se encuentran disminuidos o abolidos, y los síntomas son progresivos, llegando a ser incapacitantes y permanentes (especialmente el componente sensitivo). Por lo tanto, se requiere valorar la interrupción del tratamiento.⁹⁷

En los estudios neurofisiológicos se aprecia disminución de la amplitud del potencial de acción de los nervios sensitivos, con relativa preservación de la velocidad de conducción motora y los potenciales musculares compuestos.⁹⁸ Existen discrepancias respecto a los factores de riesgo para desarrollar este efecto colateral. Éstas sugieren que la dosis total acumulada y la dosis diaria son los principales factores desencadenantes, y que las mujeres y las personas de edad avanzada son las poblaciones más susceptibles.²³

Otros efectos adversos reportados son: la trombosis venosa profunda o la tromboembolia pulmonar, que aumenta cuando se administra con otros medicamentos, como doxorubicina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, darbepoetin-alfa, dexametasona, y ciclofosfamida.⁹⁹ Existen series que han encontrado una frecuencia tan alta como 20%. Sin embargo, el riesgo de tromboembolia se ve afectado por otros factores, como la presencia de anticuerpos

anticardiolipina o antifosfolípidos, neoplasias malignas asociadas, además de su uso concomitante con otros fármacos.^{27,100}

Los pacientes con infección VIH pueden estar más predispuestos a experimentar reacciones de hipersensibilidad.¹⁰¹

Discusión y recomendaciones durante su uso

No todos los pacientes son aptos para la prescripción de talidomida. Esta premisa es particularmente importante en las pacientes en edad fértil. Idealmente, se debe contar con dos pruebas de embarazo negativas antes de comenzar el tratamiento, y utilizar dos contraceptivos a la vez,¹⁰² desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, hasta cuatro semanas después de concluirlo.⁸³

Durante el tratamiento con talidomida es fundamental explicar a los pacientes los síntomas de neuropatía, de tal manera que puedan informar al médico inmediatamente después de percibirlos. Además, deben ser examinados por un neurólogo antes de iniciar el tratamiento, mensualmente los primeros tres meses, y cada seis meses durante todo el tiempo que dure el tratamiento.¹⁰³ También se requiere realizar un estudio basal de conducción nerviosa de los nervios sural, radial y mediano,⁸³ con repetición cada seis meses, o cada 10 g de dosis total acumulada.¹⁰⁴

En caso de presentar una disminución $\geq 30\%$ en la amplitud del potencial de acción de los nervios sensitivos, se deben realizar evaluaciones más frecuentes. De encontrarse $\geq 40\%$ de deterioro, debe interrumpirse la administración de talidomida.^{24,43,81}

Conclusiones

La talidomida ha demostrado ser una herramienta valiosa para el manejo de múltiples enfermedades dermatológicas, representando una excelente opción para entidades que no responden al tratamiento convencional, aprovechando sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Con todo, existen factores que limitan su administración, como la teratogenicidad ya demostrada y la falta de uniformidad en los reportes de otros efectos adversos, como la neuropatía periférica. Por este motivo, resulta imperativo continuar estudiando las cualidades y efectos deletéreos de este medicamento, a fin de comprender su eficacia real en diferentes ámbitos clínicos y detectar oportunamente los efectos adversos graves a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

- George J, McBride Elias S. "Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the technology tragedies of the Twentieth Century". *Am J Public Health* 1999; 89(1): 98-101.
- Chávez Viamontes JA, Quiñones Hernández J, Fernández Hernández O. "Talidomida, contextos históricos y éticos". *Rev Hum Méd* 2009; 9(3). Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php>.
- Radomsky CL, Levine N. "Thalidomide". *Dermatol Clinics* 2001; 19(1): 87-103.
- Vega ME, Hojyo MT, Domínguez L. "Tratamiento del prurigo actínico con talidomida. Estudio en 30 pacientes". *Rev Mex Dermatol* 1993; 37(Suppl 1): 342-343.
- Chen M, Doherty S, Hsu S. "Innovative Uses of Thalidomide". *Dermatol Clin* 2010; (28): 577-586.
- Pintado Vázquez S. "La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización". *JANO* 2009; 1: 726.
- Moghe V, Ujjwala P. "Thalidomide". *Bombay Hospital Journal* 2008; 50(3): 446.
- Botting J. "The History of Thalidomide". *Drug News Perspect* 2002; 15(9): 604-611.
- Diggle G. "Thalidomide: 40 years on". *Int J Clin Pract* 2001; 55(9): 627-631.
- McBride WG. "Thalidomide and congenital abnormalities". *Lancet* 1962; 1: 45.
- Lenz W. "Thalidomide and congenital abnormalities". *Lancet* 1961; 4: 1358.
- International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. [En línea]. URL disponible en: <http://www.icbd.org> Consultado: Abril 12, 2009.
- Sigala C, Nelle H, Halabe J. "El resurgimiento de la talidomida". *Rev Fac Med UNAM* 2001; (44): 5.
- Kelsey FO. "Thalidomide update: regulatory aspects". *Teratology* 1988; 38: 221-226.
- Barnhill R, McDougall C. "Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions". *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 317-323.
- Sheskin J. "Thalidomide in the treatment of lepra reactions". *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-306.
- Londoño F. "Thalidomide in the treatment of actinic prurigo". *Int. J. Dermatol* 1973; 12: 326-328.
- Calnan CD, Meara RH. "Actinic prurigo (Hutchinson's summer prurigo)". *Clin Exp Dermatol* 1977; 32: 365-372.
- Flores O. "Prurigo solar de altiplanicie. Resultados preliminares de tratamiento con talidomida en 25 casos". *Rev Mex Dermatol* 1975; 19: 26-39.
- Barba-Rubio J, Franco-González F. "Lupus eritematoso discoide y talidomida". *Dermatología Rev Mex* 1975; 19: 131.
- Fernández Camacho Y, León Dorantes G. "Talidomida: una nueva oportunidad". *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000; 63 (3): 185-191.
- Melchert M, List A. "The thalidomide saga". *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(7-8): 1489-1499.
- Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. "Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses". *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(6): 969-979.
- Stirling DI. "Thalidomide and its impact in dermatology". *Semin in Cutan Med Surg* 1988; 17(4): 231-242.
- Grosshans E, Illy G. "Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses". *Int J Dermatol* 1984; 23(9): 598-602.
- Mellin GW, Katzenstein M. "The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy, with case reports and congenital abnormalities". *N Engl J Med* 1962; 23: 1184-1190.
- Sharma N, Sharma V, Mahajan V, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. "Thalidomide: An experience in therapeutic outcome and adverse reactions". *J Dermatol Treat* 2007; 18: 335-340.

28. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity". *Science* 2010; (327): 1345-1350.
29. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG. "Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers". *Drug Metab Dispos* 1989; 17: 402-405.
30. Schumacher H, Smith RL, Williams RT. "The metabolism of thalidomide: the fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species". *Br J Pharmacol* 1965; 25: 338-351.
31. Braun AG, Harding FA, Weinreb SL. "Teratogen metabolism: thalidomide activation is mediated by cytochrome P-450". *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 82: 175-179.
32. Nasca MR, O'Toole EA, Palicharla P, et al. "Thalidomide increases human keratinocyte migration and proliferation". *J Invest Dermatol* 1999; 113(5): 720-724.
33. Warren NJ. "ThalomidTM package insert". *Celgene Corporation* 1997.
34. Calabrese L, Fleischer AB. "Thalidomide: current and potential clinical applications". *Am J Med* 2000; 108(6): 487-495.
35. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, et al. "Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation". *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680.
36. McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, et al. "The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures". *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 160-167.
37. Stephens TD. "Proposed mechanisms of action in thalidomide embryopathy". *Teratology* 1988; 38: 229-239.
38. Sheskin J. "The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years experience with thalidomide". *Int J Dermatol* 1980; 19: 318-322.
39. Lewis WR. "Treatment of leprosy in the United States". *Bull NY Acad Med* 1984; 60: 696-711.
40. Jew LJ. "Thalidomide in erythema nodosum leprosum". *Ann Pharmacoter* 1990; 24: 482-483.
41. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Plasmati R, Cangini D, Tacchetti P. "Neurological toxicity of long-term (41 year) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma". *Eur J Haematol* 2005; 74: 212-216.
42. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Malerba L, Mele A, Olivieri A, et al. "Common and rare side-effects of low dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose minimizing peripheral neuropathy". *Eur J Haematol* 2004; 72: 403-409.
43. Bruno B, et al. "New drugs for treatment of multiple myeloma". *Lancet Oncol* 2004; 5: 430-442.
44. Saylan T, Saltik I. "Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome". *Arch Dermatol* 1982; 118: 536.
45. Munro CS, Cox NH. "Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's syndrome - response to thalidomide". *Clin Exp Dermatol* 1988; 13(6): 408-410.
46. Heney D, Bailey CC, Lewis IL. "Thalidomide for chronic graft versus host disease". *Lancet* 1990; 44: 199-204.
47. Heney D, Norfolk DR, Wheeldon J. "Thalidomide treatment for chronic graft versus host disease". *Br J Haematol* 1991; 78: 23-27.
48. McCarthy DM, Kanfer EJ, Barret AJ. "Thalidomide for the therapy of graft versus host disease following allogeneic bone marrow transplantation". *Biomed Pharmacoter* 1989; 43: 693-697.
49. Grunfeld C, Feingold K. "Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome". *N Eng J Med* 1992; 327(5): 329-335.
50. Sharpstone D, Rowbottom A, Nelson M, Lepper M, Gazzard B. "Faecal tumour necrosis factors-alpha in individuals with HIV-related diarrhoea". *AIDS* 1996; 10: 989-994.
51. Barba Rubio J, Franco González F. "Lupus eritematoso discoide. Informe preliminar". *Rev Mex Dermatol* 1972; 21: 131-139.
52. Naafs B, Bakkers EJM, Flinterman J, et al. "Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus". *Br J Dermatol* 1982; 107: 83-86.
53. Sosa V, et al. "Tratamiento comparativo entre talidomida y factor de transferencia en dermatitis atópica severa". *Alergia Méx* 2001; 48(2): 56-63.
54. Arenas R; *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 4ta ed. México Mc. Graw Hill, 2009: 411-426.
55. Lovell CR, Hawk JL, Calnan CD, Magnus IA. "Thalidomide in actinic prurigo". *Br J Dermatol* 1983; 108: 467-471.
56. Johnke H, Zachariae H. "Thalidomide treatment of prurigo nodularis". *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 3028-3030.
57. Moulin G, Bonnet F, Barrut D, Franc MP. "Treatment of Jessner-Kanof disease with thalidomide". *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 611-614.
58. Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT et al. "Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin". *Arch Dermatol* 1995; 131: 1032-1035.
59. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, et al. "Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial". *Nephron* 1994; 67: 270-273.
60. George SJ, Hsu S. "Lichen planopilaris treated with thalidomide". *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 965-966.
61. Camisa C, Popovsky JL. "Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide". *Arch Dermatol* 2000; 136: 1442-1443.
62. Cherouati K, Claudy A, Souteyrand P, et al. "Treatment by thalidomide of chronic multiform erythema: its recurrent and continuous variants. A retrospective study of 26 patients". *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 375-377.
63. Barriere H. "Sarcoides cutanées. Traité par la thalidomide". *Presse Med* 1983; 12: 963.
64. Doherty CB, Rosen T. "Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis". *Drugs* 2008; 68(10): 1361-1383.
65. Lee JB, Koblenzer PS. "Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case report". *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 835-838.
66. Estines O, Revuz J, Wolkenstein P, et al. "Sarcoidosis: thalidomide treatment in ten patients". *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(5): 611-613.
67. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al. "Thalidomide for chronic sarcoidosis". *Chest* 2002; 122(1): 227-232.
68. Federman GL, Federman DG. "Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide". *Mayo Clin Proc* 2000; 75(8): 842-844.
69. Venencie PY, Saurat JH. "Pyoderma gangrenosum in a child: treatment with thalidomide". *Ann Pediatr* 1982; 29: 67-69.
70. Hecker MS, Leibold MG. "Recalcitrant pyoderma gangrenosum: treatment with thalidomide". *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 490-501.
71. Farrell AM, Black MM, Bracka A, et al. "Pyoderma gangrenosum of the penis". *Br J Dermatol* 1998; 138(2): 337-340.
72. Peter LM, Ammoury A, Chiavassa-Gandois H, et al. "Scleromyxedema with associated peripheral neuropathy: successful treatment with thalidomide". *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(5): 606-610.
73. Amini-Adle M, Thieulent N, Dalle S, et al. "Scleromyxedema: successful treatment with thalidomide in two patients". *Dermatology* 2007; 214(1): 58-60.
74. Wu MY, Hong JB, Yang CC, et al. "Scleromyxedema with myopathy was successfully treated by thalidomide". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(2): 189-190.
75. Sansbury JC, Cocuroccia B, Jorizzo JL, et al. "Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients". *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1): 126-131.
76. Kukreja T, Petersen J. "Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipoidica". *Arch Dermatol* 2006; 142(1): 20-22.
77. Padula A, Medeiros LJ, Silva EG, et al. "Isolated vulvar Langerhans cell histiocytosis: report of two cases". *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23(3): 278-283.
78. Broekaert SM, Metzler G, Burgdorf W, et al. "Multisystem Langerhans

- cell histiocytosis: successful treatment with thalidomide". *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(5): 311-314.
79. McClain KL, Kozinetz CA. "A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis". *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(1): 44-49.
 80. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, et al. "Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial". *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(3): 193-198.
 81. Bowers PW, Powell RJ. "Effect of thalidomide on orogenital ulceration". *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6395): 799-800.
 82. De Wazieres B, Gil H, Magy N, et al. "Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients". *Rev Med Interne* 1999; 20(7): 567-570.
 83. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, et al. "Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects". *Br J Dermatol* 2005; 153(2): 254-273.
 84. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. "Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. American Academy of Dermatology". *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 1): 830-836.
 85. Maurer T, Poncelet A, Berger T. "Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy". *Arch Dermatol* 2004; 140: 845-849.
 86. Koch HP. "Thalidomide and congeners as anti-inflammatory agents". *Prog Med Chem* 1985; 22: 165-242.
 87. Passeron T, Lacour JP, Murr D, Ortonne JP. "Thalidomide-induced amenorrhoea: two cases". *Br J Dermatol* 2001; 144: 1292-1293.
 88. Pouaha J, Martin S, Reichert-Penetrat S et al. "Thalidomide and sexual dysfunction in men". *Br J Dermatol* 2002; 146: 1112-1113.
 89. Bielsa I, Teixido J, Ribera M, Ferrandiz C. "Erythroderma due to thalidomide: report of two cases". *Dermatology* 1994; 189: 179-181.
 90. Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE. "Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma". *N Engl J Med* 2000; 343: 972-973.
 91. Dobson CM, Parslew RA. "Exacerbation of psoriasis by thalidomide in Behcet's syndrome". *Br J Dermatol* 2003; 149: 432-433.
 92. McBride WG. "Thalidomide embryopathy". *Teratology* 1977; 16: 79-82.
 93. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gheradi R, Revuz J. "Thalidomide neuropathy incidence and clinic electro physiologic findings in 42 patients". *Arch Dermatol* 1994; 130: 66-69.
 94. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P et al. "Thalidomide Neuropathy Study Group. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients". *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1020-1026.
 95. Mileskin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. "Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide - patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring". *J Clin Oncol* 2006; 24: 4507-4514.
 96. De Longh RU. "A quantitative ultrastructural study of motor and sensory lumbosacral nerve roots in the thalidomide-treated rabbit fetus". *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49: 564-581.
 97. Cundari S, Cavaletti G. "Thalidomide Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Actual Status and New Perspectives with Thalidomide Analogues Derivatives". *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2009; 9: 760-768.
 98. Isoardo G, et al. "Thalidomide neuropathy: clinical, electrophysiological and neuroradiological features". *Acta Neurol. Scand* 2004; 109: 188-193.
 99. Moreira AL, Friedlander DR, Shif B, Kaplan G, Zagzag D. "Thalidomide and a thalidomide analogue inhibit endothelial cell proliferation in vitro". *J Neuro Oncology* 1999; 43: 109-114.
 100. Sharma NL, Sharma V, Shanker V, Mahajan VK, Sarin S. "Deep vein thrombosis: A rare complication of thalidomide therapy in recurrent erythema nodosum leprosum". *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004; 72: 483-485.
 101. Williams I, Weller IV, Malni A, et al. "Thalidomide hypersensitivity in AIDS". *Lancet* 1991; 337: 436-437.
 102. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. "S.T.E.P.S: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide". *Clin Ther* 1999; 21: 319-330.
 103. Hess CW, Hunziker T, Kupfer A, et al. "Thalidomide-induced peripheral neuropathy. A perspective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation". *J Neurol* 1986; 233(2): 83-89.
 104. Powell RJ, Gardner-Medwin JMM. "Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide". *Postgrad Med J* 1994; 70: 901-904.